

WO 02/17984 A1

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES  
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum  
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum  
7. März 2002 (07.03.2002)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer  
**WO 02/17984 A1**

(51) Internationale Patentklassifikation<sup>7</sup>: **A61L 27/44**, 27/54, 27/34, 29/12, 29/16, 29/08, 31/12, 31/16, 31/10

(74) Anwalt: **GASSNER, Wolfgang**; Nägelsbachstrasse 49 A, 91052 Erlangen (DE).

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/DE01/03210

(81) Bestimmungsstaaten (*national*): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.

(22) Internationales Anmeldedatum: 28. August 2001 (28.08.2001)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität: 100 43 151.8 31. August 2000 (31.08.2000) DE

(71) Anmelder (*für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von US*): **BIO-GATE BIOINNOVATIVE MATERIALS GMBH** [DE/DE]; Neumeyer Strasse 48, 90411 Nürnberg (DE).

(72) Erfinder; und

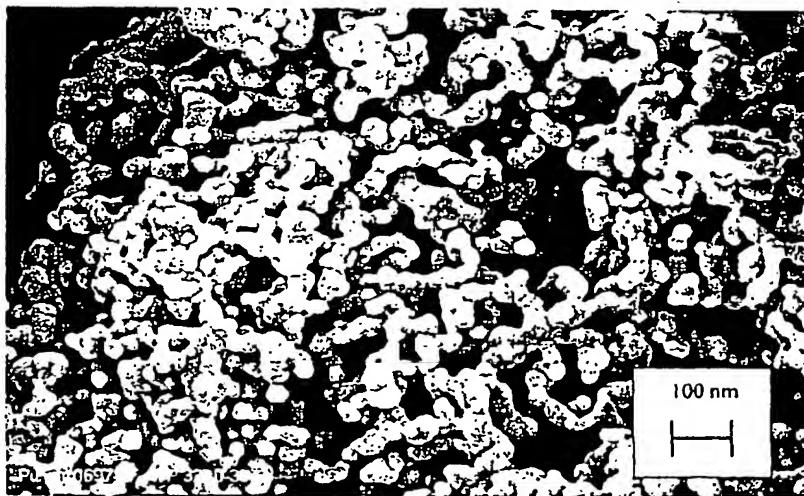
(75) Erfinder/Anmelder (*nur für US*): **BECHERT, Thorsten** [DE/DE]; Blumenstrasse 8, 96103 Hallstadt (DE). **STEINRÜCKE, Peter** [DE/DE]; Drausnickstrasse 23, 91052 Erlangen (DE).

Veröffentlicht:  
— mit internationalem Recherchenbericht  
— vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche geltenden Frist; Veröffentlichung wird wiederholt, falls Änderungen eintreffen

[Fortsetzung auf der nächsten Seite]

(54) Title: ANTIMICROBIAL MATERIAL FOR IMPLANTING IN BONES

(54) Bezeichnung: ANTIMIKROIELLES MATERIAL ZUM IMPLANTIEREN IN KNOCHEN



(57) Abstract: The invention relates to an antimicrobial material for implanting in bones and for coating or producing an implant or an implantable medical device, whereby particles formed from an antimicrobial material are remotely dispersed inside a matrix material that forms a matrix when hardened. In order to improve the compatibility of the antimicrobial material, the invention provides that the metal is formed from aggregates of primary particles having an average particle size ranging from 10 to 100 nm.

(57) Zusammenfassung: Die Erfindung betrifft ein antimikroielles Material zum Implantieren in Knochen, zum Beschichten oder Herstellen eines Implantats oder einer implantierbaren medizinischen Vorrichtung, wobei aus einem antimikrobiellen Metall gebildete Partikel in einem im ausgehärteten Zustand eine Matrix bildenden Matrixmaterial fern verteilt sind. Zur Verbesserung der Verträglichkeit des antimikrobiellen Materials wird erfahrungsgemäß vorgeschlagen, daß das Metall aus Aggregaten von Primärpartikeln mit einer mittleren Korngröße zwischen 10 und 100 nm gebildet ist.

richtung, wobei aus einem antimikrobiellen Metall gebildete Partikel in einem im ausgehärteten Zustand eine Matrix bildenden Matrixmaterial fern verteilt sind. Zur Verbesserung der Verträglichkeit des antimikrobiellen Materials wird erfahrungsgemäß vorgeschlagen, daß das Metall aus Aggregaten von Primärpartikeln mit einer mittleren Korngröße zwischen 10 und 100 nm gebildet ist.

BEST AVAILABLE COPY



*Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.*

**Antimikrobielles Material zum Implantieren in Knochen**

Die Erfindung betrifft ein antimikrobielles Material zum Implantieren in Knochen, zum Beschichten oder Herstellen von  
5 Implantaten oder einer implantierbaren Vorrichtung nach dem Oberbegriff des Anspruchs 1. Sie betrifft ferner ein Verfahren zur Herstellung eines solchen Materials.

Aus der EP 0 190 504 ist eine antimikrobielle Zusammensetzung  
10 bekannt, welche 5 bis 10 Gew.% Silber enthält. Zur Verbesserung der antimikrobiellen Eigenschaften ist zusätzlich ein hydratisierbares oder ein hydratisiertes Oxid zugesetzt.

Die DE 31 10 681 C2 beschreibt ein Material für Knochenimplantate. Das Material ist aus einem Polymer hergestellt, dem  
15 als antimikrobieller Wirkstoff Silberphosphat zugesetzt ist.

Aus der WO 81/02667 ist ein antimikrobielles chirurgisches  
Implantat bekannt. Dem Implantat ist als antimikrobieller  
20 Wirkstoff metallisches Silber zugesetzt.

Die gattungsgemäße WO 82/01990 beschreibt einen Knochenzement auf der Basis von Polymethylmetacrylat als Hauptkomponente, dem als antimikrobieller Wirkstoff 5 Vol.% eines Silbersalzes  
25 zugesetzt ist.

Die US 5,837,275 offenbart ein antimikrobielles Material, das u.a. Silberpartikel mit einer Korngröße von weniger als 200 nm enthält. Das Silbergitter weist Gitterstörungen und Fehlstellen auf, um die Freisetzung von Silber-Ionen zu erleichtern.  
30

Aus der WO 84/01721 ist ein mit Silbersulfat oder Silberazetat versehenes Material bekannt. Dieses Material setzt in einer umgebenden Flüssigkeit innerhalb von 24 Stunden eine Konzentration von mehr als 1 µM an Silber-Ionen frei.

5

Die DE 32 288 849 A1 beschreibt ein Material mit einem Überzug aus Silber. Dem Material ist elementarer Kohlenstoff oder Titan zugesetzt. Der Zusatz soll eine erhöhte Freisetzung von Silber-Ionen in die Umgebung erleichtern.

10

Die US 4,849,233 offenbart einen Knochenzement, dem etwa 10 Gew.% elementares Silber sowie Titanoxid oder Tantaloxid zugesetzt sind. Der Knochenzement zeichnet sich durch eine hohe Rate der Freisetzung an Silber-Ionen aus.

15

Die antimikrobielle Wirksamkeit der nach dem Stand der Technik bekannten Materialien ist mit der sogenannten Hemmhofmessung nachgewiesen worden. Die Hemmhofmessung ist z.B. beschrieben in Raad I. et al., J. Infec. Dis. 173 (1996). Dabei wird das zu prüfende Material in ein Nährmedium, z.B. Agar, eingebettet. Wegen der Freisetzung antimikrobiell wirkender Metall-Ionen bildet sich um das Material ein Hemmhof. Die Ausbildung und die Größe eines solchen Hemmhofs ist nach dem Stand der Technik als Anzeichen für die antimikrobielle Wirksamkeit des Materials gewertet worden. Die nach dem Stand der Technik bekannten Materialien haben z.T. den Nachteil, daß sie nur für eine relativ kurze Zeit eine ausreichend hohe Konzentration an Silber-Ionen freisetzen. Deren antimikrobielle Wirksamkeit ist auf diese Zeit beschränkt. Um diesem Nachteil entgegenzuwirken, setzt man nach dem Stand der Technik relativ hohe Mengen an antimikrobiell wirkenden Metallen zu. Das wiederum führt in vivo zu unerwünschten zelltoxischen Effekten.

Aufgabe der Erfindung ist es, die Nachteile nach dem Stand der Technik zu beseitigen. Es soll insbesondere ein möglichst einfach und kostengünstig herstellbares antimikrobielles Material mit verbesserten Eigenschaften angegeben werden. Das  
5 Material soll für den Patienten möglichst verträglich sein. Weiterhin soll ein Verfahren zur Herstellung des antimikrobiellen Materials angegeben werden.

Diese Aufgabe wird durch die Merkmale der Ansprüche 1 und 14  
10 gelöst. Zweckmäßige Ausgestaltungen ergeben sich aus den Merkmalen der Ansprüche 2 bis 13 und 15 bis 27.

Nach Maßgabe der Erfindung ist vorgesehen, daß das Metall aus Aggregaten von Primärpartikeln mit einer mittleren Korngröße  
15 zwischen 10 und 100 nm gebildet ist.

Bei den erfindungsgemäßen Aggregaten lassen sich die Primärpartikel aufgrund ihrer äußeren Form noch identifizieren. Die Primärpartikel sind miteinander im wesentlichen über Sinterhälse gebunden. Die Aggregate bilden eine hochporöse Gerüststruktur. Das Matrixmaterial kann in Abhängigkeit der jeweiligen Ausgestaltung im wesentlichen bioinert sein.

Das vorgeschlagene Material zeichnet sich durch eine hervorragende antimikrobielle Wirksamkeit aus. An der Oberfläche des Materials wird eine ausreichend hohe Konzentration an Silber-Ionen zur Verfügung gestellt. Dabei ist die Rate der Diffusion von Silber-Ionen in das umgebende Gewebe besonders gering. Damit bleibt die antimikrobielle Wirksamkeit auf die  
25 Oberfläche des Materials beschränkt. Mit dem erfindungsgemäßen Material können z.B. Knochenzemente, Implantate oder auch implantierbare Vorrichtungen, wie Katheter, mit verbesserten antimikrobiellen Eigenschaften hergestellt werden. Es treten

keine unerwünschten zytotoxischen Effekte auf. Die antimikrobielle Wirkung des Materials ist besonders lang anhaltend. Der Patient wird pharmakologisch weniger belastet.

5 Nach einer vorteilhaften Ausgestaltung weisen die Aggregate eine mittlere Korngröße von 1 bis 20 µm, vorzugsweise 10 bis 20 µm, auf. Die Oberfläche der Aggregate beträgt zweckmäßigerweise 3 bis 6 m<sup>2</sup>/g. Sie können eine Porosität von bis zu 95% aufweisen. Zweckmäßigerweise liegt die Porosität zwischen 10 70 und 95%. Die vorgenannten Merkmale tragen zu einer gleichmäßigen und zytotoxisch unbedenklichen Abgabe von Silber-Ionen an der Oberfläche des Materials bei.

Die Aggregate können mittels Inertgasverdampfung und Kondensation, vorzugsweise bei einem Inertgasdruck von 10 bis 100 mbar, hergestellt werden. Das Metall kann aus einem oder mehreren der folgenden Bestandteile gebildet sein: Ag, Au, Pt, Pd, Ir, Sn, Cu, Sb, Zn. Das Metall weist zweckmäßigerweise einen im wesentlichen ungestörten Gitteraufbau auf. So wird 20 eine unerwünscht hohe Freisetzung von Silber-Ionen in das umgebende Gewebe vermieden.

Nach einem besonders vorteilhaften Ausgestaltungsmerkmal sind höchstens 2 Gew.%, vorzugsweise 0,01 bis 2 Gew.%, an Metall 25 bezogen auf das Gewicht des Matrixmaterials enthalten. Zweckmäßigerweise findet als Metall Silber Verwendung. Der vorschlagene Zusatz an Metall ist relativ gering. Das Material kann preisgünstig hergestellt werden.

30 Es hat sich weiter als zweckmäßig erwiesen, daß die Aggregate mit dem Matrixmaterial vollständig infiltriert sind. Die Aggregate sind vorteilhafterweise homogen im Matrixmaterial dispergiert bzw. verteilt. Diese Merkmale tragen dazu bei,

daß an allen Orten der Oberfläche des Materials stets eine gleich große Menge an Silber-Ionen freigesetzt wird.

Bei dem Matrixmaterial kann es sich um ein, vorzugsweise aus  
5 mehreren Komponenten gebildetes, Polymer handeln. Das Polymer kann im wesentlichen Acrylsäure- und/oder Metacrylsäureester enthalten. Als Matrixmaterial eignen sich aber auch andere nach dem Stand der Technik zur Herstellung von Knochenzementen verwendete Matrixmaterialien.

10

Das vorgeschlagene antimikrobielle Material eignet sich zur Herstellung oder auch zur Beschichtung von Implantaten oder einer implantierbaren medizinischen Vorrichtung, z.B. ein Katheter oder Intratachealtuben. Insbesondere können, z.B. aus  
15 Titan oder Keramik hergestellte Hüftgelenksimplantate, Herzklappen, stents, Kniegelenksimplantate, Zahnfüllungen, Kontaktlinsen oder Intraokularlinsen mit dem vorgeschlagenen antimikrobiellen Material beschichtet oder hergestellt werden.

20 Zur Herstellung des erfindungsgemäßen Materials wird ferner ein Verfahren mit folgenden Schritten vorgeschlagen:

- a) Verdampfen und Kondensieren von Metall unter Inertgasatmosphäre, wobei der Druck des Inertgases und die Verdampfungstemperatur so eingestellt werden, daß aus Primärpartikeln mit einer mittleren Korngröße von 10 bis  
25 100 nm bestehende Aggregate sich bilden und
- b) Mischen der Aggregate mit einem aushärtbaren Matrixmaterial.  
30

Das vorgeschlagene Verfahren läßt sich relativ einfach durchführen. Es kann damit das antimikrobielle Material in gleich-

bleibender Qualität und relativ preisgünstig hergestellt werden.

Nach einem Ausgestaltungsmerkmal werden die Aggregate nach  
5 dem Schritt lit. a klassiert. Zweckmäßigerweise wird eine Korngrößenfraktion der Aggregate im Bereich von 1 bis 20 µm, vorzugsweise 10 bis 20 µm, mit dem, vorzugsweise im flüssigen Zustand vorliegenden, Matrixmaterial gemischt. Die Korngrößenfraktion kann in das Matrixmaterial eingerührt werden.

10

Es hat sich als zweckmäßig erwiesen, ein Inertgas zu verwenden, das als einen wesentlichen Bestandteil mindestens eines der folgenden Gase enthält: Argon, Krypton, Xenon, Helium.

15

Wegen der weiteren vorteilhaften Ausgestaltungen wird auf die vorangegangenen Ausführungen verwiesen. Die dort beschriebenen Merkmale können sinngemäß auch beim Verfahren Anwendung finden.

20

Nachfolgend werden Ausführungsbeispiele der Erfindung anhand der Zeichnung näher erläutert. Es zeigen:

Fig. 1 die bakterielle Proliferation an Knochenzementen im Vergleich zwischen Silberpulvern nach dem Stand der Technik und dem erfindungsgemäßen Silberpulver,

25 Fig. 2 eine rasterelektronenmikroskopische Aufnahme eines Silberaggregats,

30

Fig. 3 die Abhängigkeit der Zytotoxizität eines Knochenzements in Abhängigkeit des Gehalts an Silber und

Fig. 4 einen Hemmhoftest für verschiedene Knochenzemente.

Die in den Fig. 1 gezeigten Ergebnisse sind nach dem aus der DE 197 51 581 A1 bekannten Verfahren ermittelt worden. Dieses Verfahren ist ferner beschrieben in Bechert, Thorsten et al., Nature Medicine, Vol. 6, No. 8 (09/2000). Der Offenbarungsgehalt der beiden vorgenannten Dokumente wird hiermit einbezogen.

Es werden zunächst jeweils 8 Parallelproben (A - H) derselben Charge an Knochenzement angefertigt. Die Proben sind üblicherweise zylinderförmig ausgebildet. Sie weisen eine Länge von etwa 1 cm und einen Durchmesser von 2 bis 5 mm auf. Anschließend wird in jede Vertiefung der Mikrotiterplatte 200 µl einer Bakterien-enthaltenden Lösung gefüllt. Die Proben werden bei 37°C für eine Stunde inkubiert. Die Proben werden dann entnommen und dreimal mit physiologischem Puffern gewaschen. Anschließend werden die Proben in die Vertiefungen einer Mikrotiterplatte gelegt, welche mit einem Minimalmedium gefüllt sind. Pro Vertiefung werden 200 µl an Minimalmedium eingefüllt. Die Proben werden für 24 Stunden bei 37°C inkubiert. Anschließend werden die Proben entnommen und verworfen. Zu jeder Vertiefung der Mikrotiterplatte werden 50 µl eines Vollmediums (Trypcasesoja) zugegeben. Anschließend wird die Trübung der Lösung im Abstand von 30 Minuten über einen Zeitraum von 48 Stunden gemessen. Die Lösung wird dabei auf einer Temperatur von 37°C gehalten. Die Trübungsmessung erfolgt mit Licht einer Wellenlänge von 578 nm mittels eines geeigneten Lesegeräts. Eine Trübung zeigt an, daß Bakterien von der Oberfläche der Probe in die Umgebung abgegeben worden sind.

30

Fig. 1 zeigt einen Vergleich eines Knochenzements, dem unterschiedliche Gehalte an herkömmlichem Silberpulver der Firma Chempur (Spalten 2 - 6) zugesetzt worden sind, mit einem

zweiten Knochenzement, dem vergleichbare Mengen an erfindungsgemäßen Silberaggregaten zugesetzt worden sind (Spalten 7 bis 11).

5 Den Proben der Spalten 2 und 7 sind 2,0 Gew.% Silber, den Proben der Spalten 3 und 8 1,0 Gew.% Silber, den Proben der Spalten 4 und 9 0,5 Gew.% Silber, den Proben der Spalten 5 und 10 0,1 Gew.% Silber und den Proben der Spalten 6 und 11 0,05 Gew.% Silber zugesetzt worden. Spalte 12 gibt die Ergebnisse von Proben ohne Silberzusatz (Kontrolle) wieder.

Es zeigt sich, daß bereits ein Zusatz von 1,0 Gew.% an erfindungsgemäßen Silberaggregaten eine ausgezeichnete antimikrobielle Wirksamkeit zur Folge hat. Bei der Verwendung herkömmlicher Silberpulver wird selbst bei einem Zusatz von 2,0 Gew.% keine zuverlässige antimikrobielle Wirksamkeit erreicht.

Fig. 2 zeigt eine rasterelektronenmikroskopische Aufnahme des erfindungsgemäßen Silberaggregats. Das Silberaggregat besteht im wesentlichen aus kugeligen Primärpartikeln mit einer mittleren Korngröße von etwa 20 nm. Die Primärpartikel sind im wesentlichen über Sinterhälse miteinander verbunden. Sie bilden ein hochporöses Gerüst. Das hier gezeigte Silberaggregat hat eine Größe von etwa 10 µm.

Fig. 3 zeigt die Ergebnisse der zelltoxischen Wirkung der erfindungsgemäßen Knochenzemente. Als Verfahren diente hier der Test nach Greil et al. (Infection, Vol. 27, 1999, Suppl. 1, 30 S. 34 - 37). Dabei wird ein Tetrazolfarbstoff (MTT) durch eine atmungsaktive vitale Zelllinie (MRC-5 Zellen oder durch Polyhämaggglutinin stimulierte Lymphozyten) in ein intensiv gefärbtes Formazan umgewandelt. Das Ausmaß der in einem vorge-

geben Zeitabschnitt erzielten Verfärbung ist ein Maß für die Vitalität der Zellen. Die Durchführung des Tests erfolgte nach der ISO-Richtlinie. Zunächst werden dazu Extrakte des Knochenzements mit Kulturmedium über 24 Stunden bei 37°C Proben gewonnen. Die Proben werden im Formazan-Assay zusammen mit den Zellen für eine Dauer von 72 Stunden inkubiert. Die Zytotoxizität definiert sich als der in Folge der Extraktzugebung durch Formazanbildung definierte relative prozentuale Verlust der Atmungsaktivität.

10

Als Positivkontrolle dienten in unabhängigen Experimenten aus PVC entsprechend der ISO-Richtlinie gewonnen Extrakte. Zytotoxizitätswerte größer oder gleich 30% werden als zelltoxische Wirkungen gewertet. Als Kontrollen dienten Extrakte von PE (Negativkontrolle) bzw. PVC (Positivkontrolle).

Fig. 3a zeigt das Ergebnis eines 1:10 verdünnten Extrakts für die Positivkontrolle mit Lymphozyten. Die Zytotoxizität beträgt hier 100%.

20

Fig. 3b zeigt das Ergebnis der Positivkontrolle mit MRC-5 Zellen. Die Zytotoxizität beträgt hier 60%.

25

Fig. 3c zeigt das Ergebnis unter Verwendung eines erfundungsgemäßen Knochenzements mit 1,0 Gew.% Silberaggregatzusatz. Die Zytotoxizität betrug hier lediglich 8,4% für Lymphozyten und 4,8% für MRC-5 Zellen (Fig. 3d).

30

Fig. 4 zeigt die Ergebnisse einer Hemmhofmessung von erfundungsgemäßen Knochenzementen im Vergleich zu herkömmlichen Knochenzementen. Die Probenzusammensetzung war wie folgt:

10

Probe lit. a: Knochenzement mit 0,05 Gew.% an Silberaggregaten,

Probe lit. b: Knochenzement mit 0,1 Gew.% an Silberaggregaten,

5 Probe lit. c: Knochenzement mit 0,5 Gew.% an Silberaggregaten,

Probe lit. d: Knochenzement mit 2,0 Gew.% an Silberaggregaten,

10 Probe lit. e: Knochenzement mit 5,0 Gew.% an Silberaggregaten,

Probe lit. f: herkömmlicher Gentamycin-haltiger Knochenzement (Firma Merck, "Palacos")

Probe lit. g, h: herkömmliche Knochenzemente ohne Zusätze (Firma Merck, "Palacos").

15

Die Proben lit. a bis lit. h sind zur Durchführung der Hemmhofmessung in einen Müller-Hinton-Agar eingebettet worden, der mit Koagulase-negativen Staphylokokken als Testkeim für 24 Stunden bebrütet worden ist. Bei den Silberaggregat-haltigen 20 Knochenzementen ist kein Hemmhof erkennbar. Der herkömmliche Gentamycin-haltige Knochenzement zeigt dagegen einen deutlichen Hemmhof. Die erfindungsgemäßen Knochenzemente setzen also nur eine geringe Konzentration an Silber-Ionen in die Umgebung frei.

25

## Patentansprüche

1. Antimikrobielles Material zum Implantieren in Knochen, zum Beschichten oder Herstellen eines Implantats oder einer implantierbaren medizinischen Vorrichtung, wobei aus einem antimikrobiellen Metall gebildete Partikel in einem im ausgehärteten Zustand eine Matrix bildenden Matrixmaterial fein verteilt sind,
- 10 dadurch gekennzeichnet, daß das Metall aus Aggregaten von Primärpartikeln mit einer mittleren Korngröße zwischen 10 und 100 nm gebildet ist.
- 15 2. Antimikrobielles Material nach Anspruch 1, wobei die Aggregate eine mittlere Korngröße von 1 bis 20 µm, vorzugsweise 10 bis 20 µm, aufweisen.
- 20 3. Antimikrobielles Material nach Anspruch 1 oder 2, wobei die Aggregate eine Oberfläche von 3 bis 6 m<sup>2</sup> pro Gramm aufweisen.
- 25 4. Antimikrobielles Material nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die Aggregate eine Porosität von bis 95% aufweisen.
- 30 5. Antimikrobielles Material nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die Aggregate mittels Inertgasverdampfung und Kondensation, vorzugsweise bei einem Inertgasdruck von 10 bis 100 mbar, hergestellt sind.
6. Antimikrobielles Material nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei das Metall aus einem oder mehreren der fol-

genden Bestandteile gebildet ist: Ag, Au, Pt, Pd, Ir, Sn, Cu, Sb, Zn.

7. Antimikrobielles Material nach einem der vorhergehenden  
5 Ansprüche, wobei das Metall einen im wesentlichen ungestörten  
Gitteraufbau aufweist.
8. Antimikrobielles Material nach einem der vorhergehenden  
Ansprüche, wobei höchstens 2,0 Gew.%, vorzugsweise 0,01 bis  
10 2,0 Gew.%, an Metall bezogen auf das Gewicht des Matrixmate-  
rials enthalten sind.
9. Antimikrobielles Material nach einem der vorhergehenden  
Ansprüche, wobei das Polymer Acylsäure- und/oder Metacrylsäu-  
15 reester enthält.
10. Antimikrobielles Material nach einem der vorhergehenden  
Ansprüche, wobei die Aggregate mit dem Matrixmaterial voll-  
ständig infiltriert sind.  
20
11. Antimikrobielles Material nach einem der vorhergehenden  
Ansprüche, wobei das Matrixmaterial ein, vorzugsweise aus  
mehreren Komponenten gebildetes, Polymer ist.
- 25 12. Antimikrobielles Material nach einem der vorhergehenden  
Ansprüche, wobei die Aggregate homogen im Implantatwerkstoff  
dispergiert sind.
- 30 13. Implantat oder implantierbare medizinische Vorrichtung  
gebildet aus oder zumindest abschnittsweise beschichtet mit  
dem antimikrobiellen Material nach einem der vorhergehenden  
Ansprüche.

14. Verfahren zur Herstellung des Materials nach einem der vorhergehenden Ansprüche mit folgenden Schritten:

a) Verdampfen und Kondensieren von Metall unter Inertgasatmosphäre, wobei der Druck des Inertgases und die Verdampfungstemperatur so eingestellt werden, daß aus Primärpartikeln mit einer mittleren Korngröße von 10 bis 100 nm bestehende Aggregate sich bilden, und

10 b) Mischen der Aggregate mit einem aushärtbaren Matrixmaterial.

15 15. Verfahren nach Anspruch 14, wobei die Aggregate nach dem Schritt lit. a klassiert werden.

16. Verfahren nach Anspruch 14 oder 15, wobei eine Korngrößenfraktion der Aggregate im Bereich von 1 bis 20 µm, vorzugsweise 10 bis 20 µm, mit dem, vorzugsweise im flüssigen Zustand vorliegenden, Matrixmaterial gemischt wird.

20 17. Verfahren nach einem der Ansprüche 14 bis 16, wobei als Inertgas als einen wesentlichen Bestandteil mindestens eines der folgenden Gase enthält: Argon, Krypton, Xenon, Helium.

25 18. Verfahren nach einem der Ansprüche 14 bis 17, wobei die Aggregate eine Oberfläche von 3 bis 6 m<sup>2</sup> pro Gramm aufweisen.

19. Verfahren nach einem der Ansprüche 14 bis 18, wobei die Aggregate eine Porosität von bis 95% aufweisen.

30 20. Verfahren nach einem der Ansprüche 14 bis 19, wobei das Metall aus einem oder mehreren der folgenden Bestandteile gebildet ist: Ag, Au, Pt, Pd, Ir, Sn, Cu, Sb, Zn.

21. Verfahren nach einem der Ansprüche 14 bis 20, wobei das Metall einem im wesentlichen ungestörten Gitteraufbau aufweist.

5 22. Verfahren nach einem der Ansprüche 14 bis 21, wobei höchstens 2,0 Gew.%, vorzugsweise 0,01 bis 2,0 Gew.%, an Metall bezogen auf das Gewicht mit dem Matrixmaterial gemischt werden.

10 23. Verfahren nach einem der Ansprüche 14 bis 22, wobei die Aggregate mit dem Matrixmaterial vollständig infiltriert werden.

15 24. Verfahren nach einem der Ansprüche 14 bis 23, wobei als Matrixmaterial ein, vorzugsweise aus zwei Komponenten gebildetes, Polymer verwendet wird.

20 25. Verfahren nach einem der Ansprüche 14 bis 24, wobei das Polymer Acylsäure- und/oder Metacrylsäureester enthält.

26. Verfahren nach einem der Ansprüche 14 bis 25, wobei die Aggregate homogen im Matrixmaterial dispergiert werden.

27. Verfahren nach einem der Ansprüche 14 bis 26, wobei die Korngrößenfraktion einer ersten Komponente zugemischt wird.

1/2

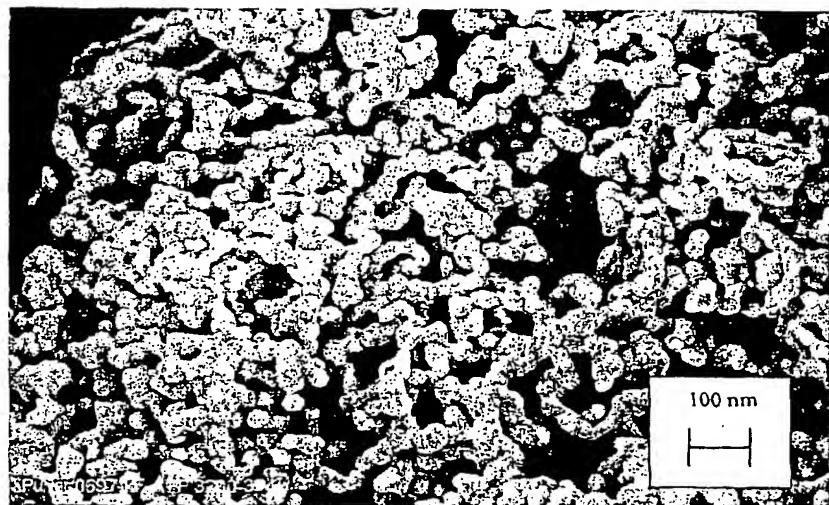


Fig. 2

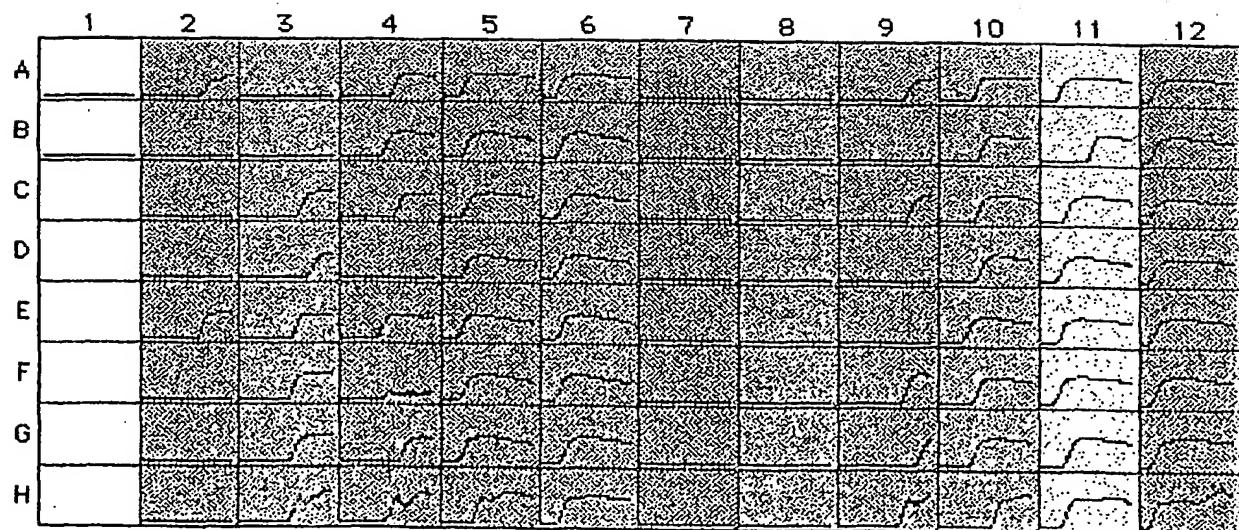
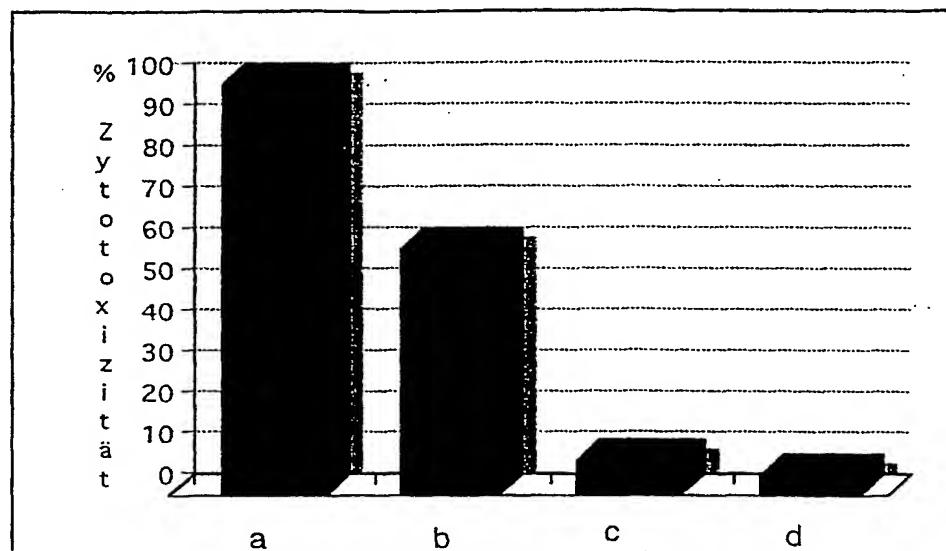


Fig. 1

2/2



b

c

Fig. 3

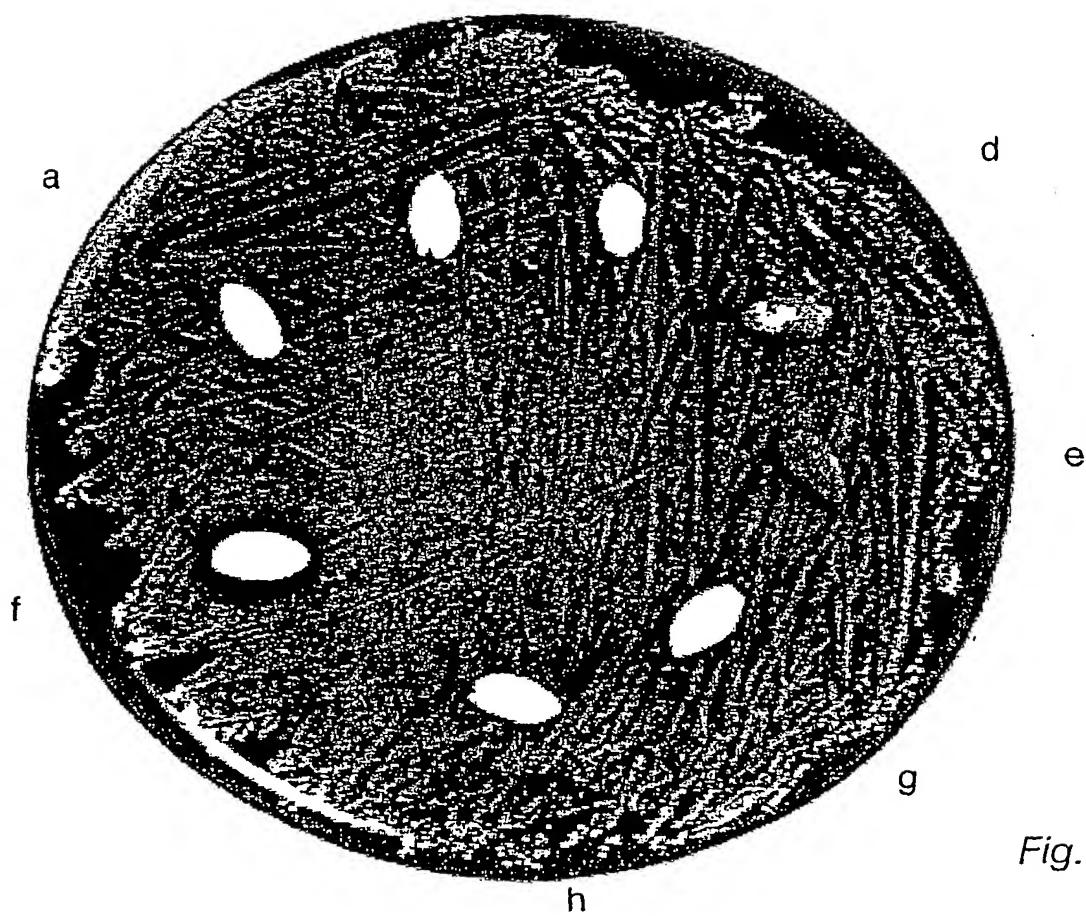


Fig. 4

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Int'l Application No
PCT/DE 01/03210

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 A61L27/44	A61L27/54	A61L27/34	A61L29/12	A61L29/16
A61L29/08	A61L31/12	A61L31/16	A61L31/10	

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 A61L

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 5 837 275 A (APTE PRASAD SHRIKRISHNA ET 'AL) 17 November 1998 (1998-11-17) cited in the application column 1, line 10-17 column 2, line 4-7 column 3, line 27-42 column 4, line 4,17-34 column 6, line 2-4,24-28,38-41 column 7, line 29-45 column 9, line 1-6 column 12, line 9-14,18-35,49-52 claims --- --/---	1-27

 Further documents are listed in the continuation of box C. Patent family members are listed in annex.

## \* Special categories of cited documents :

- \*A\* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- \*E\* earlier document but published on or after the International filing date
- \*L\* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- \*O\* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- \*P\* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- \*T\* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- \*X\* document of particular relevance; the claimed Invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- \*Y\* document of particular relevance; the claimed Invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- \*&\* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the International search	Date of mailing of the international search report
22 January 2002	01/02/2002
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel: (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016	Authorized officer  Böhm, I

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Inte - **ial Application No**  
**PCT/DE 01/03210**

**C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT**

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 5 595 750 A (JACOBSON HOWARD W ET AL) 21 January 1997 (1997-01-21) column 4, line 13-29 column 5, line 23-66 column 8, line 14-34,57 column 9, line 24-30,42-52 column 10, line 7-19 ---	1-4,6,7
X	WO 99 26666 A (ST JUDE MEDICAL) 3 June 1999 (1999-06-03) page 2, line 9-19 page 4, line 6-25 page 6, line 9-24 page 7, line 25-28 page 11, line 29-31 page 12, line 4-29 page 17, line 22-27,30 page 19, line 9-22 page 29, line 26,27 ---	1,6,9,11
A	WO 95 18637 A (SPIRE CORP) 13 July 1995 (1995-07-13) page 4, line 12-21 page 8, line 35-39 page 10, line 2-6 ---	1,13,14
A	US 4 849 223 A (PRATT ALLIN S ET AL) 18 July 1989 (1989-07-18) cited in the application column 2, line 33-41 column 4, line 13-21,50-67 column 5, line 40-59 column 6, line 20-37 column 7, line 18-22 ---	1
A	WO 84 01721 A (BAXTER TRAVENOL LAB) 10 May 1984 (1984-05-10) cited in the application page 1, line 3-17 page 3, line 21-26 page 4, line 10-29 ---	1
A	US 5 895 419 A (BERGMAN DARRIN J ET AL) 20 April 1999 (1999-04-20) column 1, line 65-67 column 2, line 1-6,51-61 column 3, line 1-5 column 4, line 39-41 ---	1
A	US 4 592 920 A (MURTFELDT ROBERT L) 3 June 1986 (1986-06-03) column 1, line 40-68 column 2, line 59-62 column 3, line 22-26,36-50 column 4, line 12-17 ---	1

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Inte - nal Application No  
PCT/DE 01/03210

## C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	DE 32 28 849 A (FRAUNHOFER GES FORSCHUNG) 9 February 1984 (1984-02-09) claims ----	1
A	US 5 814 272 A (ZELLER ROBERT S ET AL) 29 September 1998 (1998-09-29) column 3, line 40-61 figure 6 ----	1
A	EP 0 650 945 A (INST NEUE MAT GEMEIN GMBH ;STARCK H C GMBH CO KG (DE)) 3 May 1995 (1995-05-03) column 1, line 7-18,39-50 ----	1

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/DE 01/03210

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date	
US 5837275	A	17-11-1998	US 5958440 A US 5681575 A AT 190195 T AU 1006299 A AU 731732 B2 AU 1006399 A AU 8055194 A BR 9408225 A CA 2136455 A1 CA 2136456 A1 WO 9513704 A1 CN 1140977 A DE 69423363 D1 DE 69423363 T2 DK 729302 T3 EP 0729302 A1 EP 0875146 A1 ES 2145847 T3 GR 3033632 T3 HU 75526 A2 IL 111505 A. IL 123228 A JP 9505112 T NZ 275066 A PL 314683 A1 PT 729302 T SI 729302 T1 SI 725061 T1 US 6017553 A ZA 9409086 A AT 169829 T AU 673170 B2 AU 4055893 A BR 9306613 A CA 2134217 A1 WO 9323092 A1 CN 1082625 A , B DE 69320472 D1 DE 69320472 T2 DK 641224 T3 EP 0641224 A1 ES 2119899 T3 HK 1011939 A1 HU 69766 A2 IL 105726 A JP 2947934 B2 JP 8500392 T MX 9302877 A1 NZ 252076 A RU 2131269 C1	28-09-1999 28-10-1997 15-03-2000 15-04-1999 05-04-2001 15-04-1999 06-06-1995 26-08-1997 19-05-1995 19-05-1995 26-05-1995 22-01-1997 13-04-2000 07-09-2000 14-08-2000 04-09-1996 04-11-1998 16-07-2000 31-10-2000 28-05-1997 16-08-1998 31-12-1999 20-05-1997 24-09-1998 16-09-1996 30-06-2000 31-08-2000 31-08-2000 25-01-2000 16-08-1996 15-09-1998 31-10-1996 13-12-1993 08-12-1998 25-10-1993 25-11-1993 23-02-1994 24-09-1998 24-12-1998 25-05-1999 08-03-1995 16-10-1998 05-05-2000 28-09-1995 22-02-1998 13-09-1999 16-01-1996 29-07-1994 24-02-1997 10-06-1999	
US 5595750	A	21-01-1997	US 5180585 A AU 4278593 A WO 9415463 A1 US 5503840 A US 5643592 A AU 3441293 A DE 69321139 D1	19-01-1993 15-08-1994 21-07-1994 02-04-1996 01-07-1997 15-08-1994 22-10-1998	

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

Information on patent family members

Inte  
nal Application No

PCT/DE 01/03210

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 5595750	A	DE 69321139 T2 EP 0677989 A1 JP 8505858 T WO 9415462 A1	12-05-1999 25-10-1995 25-06-1996 21-07-1994
WO 9926666	A 03-06-1999	US 6113636 A US 6267782 B1 AU 1531599 A EP 1032431 A2 JP 2001523527 T WO 9926666 A2 US 6190407 B1	05-09-2000 31-07-2001 15-06-1999 06-09-2000 27-11-2001 03-06-1999 20-02-2001
WO 9518637	A 13-07-1995	US 5520664 A AU 1253195 A EP 0739219 A1 JP 9511156 T WO 9518637 A1	28-05-1996 01-08-1995 30-10-1996 11-11-1997 13-07-1995
US 4849223	A 18-07-1989	AT 88324 T CA 1291421 A1 DE 3587286 D1 DE 3587286 T2 EP 0190504 A2 JP 7030205 B JP 61190536 A	15-05-1993 29-10-1991 27-05-1993 23-09-1993 13-08-1986 05-04-1995 25-08-1986
WO 8401721	A 10-05-1984	AU 2039883 A CA 1224717 A1 EP 0124536 A1 ES 527051 D0 ES 8504464 A1 WO 8401721 A1 US 4603152 A	22-05-1984 28-07-1987 14-11-1984 01-05-1985 16-07-1985 10-05-1984 29-07-1986
US 5895419	A 20-04-1999	AU 4604997 A BR 9712169 A CN 1231591 A CZ 9901070 A3 EP 0948297 A1 HU 9904668 A2 JP 2001501516 T PL 332498 A1 TR 9900728 T2 WO 9814139 A1	24-04-1998 31-08-1999 13-10-1999 11-08-1999 13-10-1999 28-05-2000 06-02-2001 13-09-1999 21-07-1999 09-04-1998
US 4592920	A 03-06-1986	JP 2021269 B JP 59218157 A	14-05-1990 08-12-1984
DE 3228849	A 09-02-1984	DE 3228849 A1	09-02-1984
US 5814272	A 29-09-1998	CN 1209086 A EP 1043098 A2 EP 0881957 A1 JP 2000505147 T WO 9730809 A1 US 6197085 B1 US 6193778 B1	24-02-1999 11-10-2000 09-12-1998 25-04-2000 28-08-1997 06-03-2001 27-02-2001

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

Inte ~~nter~~ national Application No

PCT/DE 01/03210

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)			Publication date
US 5814272	A	US	2001049979	A1	13-12-2001
EP 0650945	A 03-05-1995	DE CA CN DE EP JP RU TW US	4336694 2134180 1105918 A ,B 59403718 D1 0650945 A2 7232965 A 2139839 C1 406062 B 5590387 A	A1 A1 A ,B D1 A2 A C1 B A	04-05-1995 28-04-1995 02-08-1995 18-09-1997 03-05-1995 05-09-1995 20-10-1999 21-09-2000 31-12-1996

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/DE 01/03210

A. KLASIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
IPK 7 A61L27/44 A61L27/54 A61L27/34 A61L29/12 A61L29/16
A61L29/08 A61L31/12 A61L31/16 A61L31/10

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

## B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationsymbole)

IPK 7 A61L

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ

## C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	US 5 837 275 A (APTE PRASAD SHRIKRISHNA ET AL) 17. November 1998 (1998-11-17) in der Anmeldung erwähnt Spalte 1, Zeile 10-17 Spalte 2, Zeile 4-7 Spalte 3, Zeile 27-42 Spalte 4, Zeile 4,17-34 Spalte 6, Zeile 2-4,24-28,38-41 Spalte 7, Zeile 29-45 Spalte 9, Zeile 1-6 Spalte 12, Zeile 9-14,18-35,49-52 Ansprüche --- -/-/	1-27

Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

Siehe Anhang Patentfamilie

- \* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :
- 'A' Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist
- 'E' Älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist
- 'L' Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)
- 'O' Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht
- 'P' Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist
- 'T' Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist
- 'X' Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden
- 'Y' Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist
- '8' Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

22. Januar 2002

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

01/02/2002

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde

Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl.  
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Böhm, I

## INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

	Internationales Aktenzeichen PCT/DE 01/03210
--	---

## C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	US 5 595 750 A (JACOBSON HOWARD W ET AL) 21. Januar 1997 (1997-01-21) Spalte 4, Zeile 13-29 Spalte 5, Zeile 23-66 Spalte 8, Zeile 14-34,57 Spalte 9, Zeile 24-30,42-52 Spalte 10, Zeile 7-19 ---	1-4,6,7
X	WO 99 26666 A (ST JUDE MEDICAL) 3. Juni 1999 (1999-06-03) Seite 2, Zeile 9-19 Seite 4, Zeile 6-25 Seite 6, Zeile 9-24 Seite 7, Zeile 25-28 Seite 11, Zeile 29-31 Seite 12, Zeile 4-29 Seite 17, Zeile 22-27,30 Seite 19, Zeile 9-22 Seite 29, Zeile 26,27 ---	1,6,9,11
A	WO 95 18637 A (SPIRE CORP) 13. Juli 1995 (1995-07-13) Seite 4, Zeile 12-21 Seite 8, Zeile 35-39 Seite 10, Zeile 2-6 ---	1,13,14
A	US 4 849 223 A (PRATT ALLIN S ET AL) 18. Juli 1989 (1989-07-18) in der Anmeldung erwähnt Spalte 2, Zeile 33-41 Spalte 4, Zeile 13-21,50-67 Spalte 5, Zeile 40-59 Spalte 6, Zeile 20-37 Spalte 7, Zeile 18-22 ---	1
A	WO 84 01721 A (BAXTER TRAVENOL LAB) 10. Mai 1984 (1984-05-10) in der Anmeldung erwähnt Seite 1, Zeile 3-17 Seite 3, Zeile 21-26 Seite 4, Zeile 10-29 ---	1
A	US 5 895 419 A (BERGMAN DARRIN J ET AL) 20. April 1999 (1999-04-20) Spalte 1, Zeile 65-67 Spalte 2, Zeile 1-6,51-61 Spalte 3, Zeile 1-5 Spalte 4, Zeile 39-41 ---	1
A	US 4 592 920 A (MURTFELDT ROBERT L) 3. Juni 1986 (1986-06-03) Spalte 1, Zeile 40-68 Spalte 2, Zeile 59-62 Spalte 3, Zeile 22-26,36-50 Spalte 4, Zeile 12-17 ---	1

## INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Int	als Aktenzeichen
PCT/DE 01/03210	

## C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	DE 32 28 849 A (FRAUNHOFER GES FORSCHUNG) 9. Februar 1984 (1984-02-09) Ansprüche -----	1
A	US 5 814 272 A (ZELLER ROBERT S ET AL) 29. September 1998 (1998-09-29) Spalte 3, Zeile 40-61 Abbildung 6 -----	1
A	EP 0 650 945 A (INST NEUE MAT GEMEIN GMBH ;STARCK H C GMBH CO KG (DE)) 3. Mai 1995 (1995-05-03) Spalte 1, Zeile 7-18,39-50 -----	1

**INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT**

Angaben zu Veröffentlichungen  
die zur selben Patentfamilie gehören

Internat. des Aktenzeichen

PCT/DE 01/03210

im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument		Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
US 5837275	A	17-11-1998	US 5958440 A	28-09-1999
			US 5681575 A	28-10-1997
			AT 190195 T	15-03-2000
			AU 1006299 A	15-04-1999
			AU 731732 B2	05-04-2001
			AU 1006399 A	15-04-1999
			AU 8055194 A	06-06-1995
			BR 9408225 A	26-08-1997
			CA 2136455 A1	19-05-1995
			CA 2136456 A1	19-05-1995
			WO 9513704 A1	26-05-1995
			CN 1140977 A	22-01-1997
			DE 69423363 D1	13-04-2000
			DE 69423363 T2	07-09-2000
			DK 729302 T3	14-08-2000
			EP 0729302 A1	04-09-1996
			EP 0875146 A1	04-11-1998
			ES 2145847 T3	16-07-2000
			GR 3033632 T3	31-10-2000
			HU 75526 A2	28-05-1997
			IL 111505 A	16-08-1998
			IL 123228 A	31-12-1999
			JP 9505112 T	20-05-1997
			NZ 275066 A	24-09-1998
			PL 314683 A1	16-09-1996
			PT 729302 T	30-06-2000
			SI 729302 T1	31-08-2000
			SI 725061 T1	31-08-2000
			US 6017553 A	25-01-2000
			ZA 9409086 A	16-08-1996
			AT 169829 T	15-09-1998
			AU 673170 B2	31-10-1996
			AU 4055893 A	13-12-1993
			BR 9306613 A	08-12-1998
			CA 2134217 A1	25-10-1993
			WO 9323092 A1	25-11-1993
			CN 1082625 A ,B	23-02-1994
			DE 69320472 D1	24-09-1998
			DE 69320472 T2	24-12-1998
			DK 641224 T3	25-05-1999
			EP 0641224 A1	08-03-1995
			ES 2119899 T3	16-10-1998
			HK 1011939 A1	05-05-2000
			HU 69766 A2	28-09-1995
			IL 105726 A	22-02-1998
			JP 2947934 B2	13-09-1999
			JP 8500392 T	16-01-1996
			MX 9302877 A1	29-07-1994
			NZ 252076 A	24-02-1997
			RU 2131269 C1	10-06-1999
US 5595750	A	21-01-1997	US 5180585 A	19-01-1993
			AU 4278593 A	15-08-1994
			WO 9415463 A1	21-07-1994
			US 5503840 A	02-04-1996
			US 5643592 A	01-07-1997
			AU 3441293 A	15-08-1994
			DE 69321139 D1	22-10-1998

**INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT**

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/DE 01/03210

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
US 5595750	A	DE 69321139 T2 EP 0677989 A1 JP 8505858 T WO 9415462 A1	12-05-1999 25-10-1995 25-06-1996 21-07-1994
WO 99266666	A 03-06-1999	US 6113636 A US 6267782 B1 AU 1531599 A EP 1032431 A2 JP 2001523527 T WO 99266666 A2 US 6190407 B1	05-09-2000 31-07-2001 15-06-1999 06-09-2000 27-11-2001 03-06-1999 20-02-2001
WO 9518637	A 13-07-1995	US 5520664 A AU 1253195 A EP 0739219 A1 JP 9511156 T WO 9518637 A1	28-05-1996 01-08-1995 30-10-1996 11-11-1997 13-07-1995
US 4849223	A 18-07-1989	AT 88324 T CA 1291421 A1 DE 3587286 D1 DE 3587286 T2 EP 0190504 A2 JP 7030205 B JP 61190536 A	15-05-1993 29-10-1991 27-05-1993 23-09-1993 13-08-1986 05-04-1995 25-08-1986
WO 8401721	A 10-05-1984	AU 2039883 A CA 1224717 A1 EP 0124536 A1 ES 527051 D0 ES 8504464 A1 WO 8401721 A1 US 4603152 A	22-05-1984 28-07-1987 14-11-1984 01-05-1985 16-07-1985 10-05-1984 29-07-1986
US 5895419	A 20-04-1999	AU 4604997 A BR 9712169 A CN 1231591 A CZ 9901070 A3 EP 0948297 A1 HU 9904668 A2 JP 2001501516 T PL 332498 A1 TR 9900728 T2 WO 9814139 A1	24-04-1998 31-08-1999 13-10-1999 11-08-1999 13-10-1999 28-05-2000 06-02-2001 13-09-1999 21-07-1999 09-04-1998
US 4592920	A 03-06-1986	JP 2021269 B JP 59218157 A	14-05-1990 08-12-1984
DE 3228849	A 09-02-1984	DE 3228849 A1	09-02-1984
US 5814272	A 29-09-1998	CN 1209086 A EP 1043098 A2 EP 0881957 A1 JP 2000505147 T WO 9730809 A1 US 6197085 B1 US 6193778 B1	24-02-1999 11-10-2000 09-12-1998 25-04-2000 28-08-1997 06-03-2001 27-02-2001

**INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT**

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/DE 01/03210

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung		Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
US 5814272	A	US	2001049979 A1	13-12-2001
EP 0650945	A 03-05-1995	DE CA CN DE EP JP RU TW US	4336694 A1 2134180 A1 1105918 A ,B 59403718 D1 0650945 A2 7232965 A 2139839 C1 406062 B 5590387 A	04-05-1995 28-04-1995 02-08-1995 18-09-1997 03-05-1995 05-09-1995 20-10-1999 21-09-2000 31-12-1996

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record**

## **BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- BLACK BORDERS**
- IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- FADED TEXT OR DRAWING**
- BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- SKEWED/SLANTED IMAGES**
- COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- GRAY SCALE DOCUMENTS**
- LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- OTHER:** \_\_\_\_\_

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.**

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**